

Tema 30. Integración del metabolismo y nutrición

Panorámica general de las diferentes rutas Perfiles metabólicos de los diferentes órganos. Puntos de conexión y moléculas clave del metabolismo.Regulación hormonal del metabolismo glucídico, de ácidos grasos y de aminoácidos Reservas energéticas del organismo. Modificación de los perfiles metabólicos durante el ciclo de ayuno-nutrición y reposo-ejercicio. Fases de la homeostasis de la glucosa durante el ayuno prolongado. Requerimientos energéticos y nutricionales. Grupos de nutrientes y nutrientes esenciales. Situaciones patológicas relacionadas con el metabolismo energético: diabetes, alcoholismo y obesidad.

BIOQUÍMICA-1º de Medicina Departamento de Biología Molecular Javier León



Tema 30

1

Fuentes de energía metabólica de los diferentes tejidos

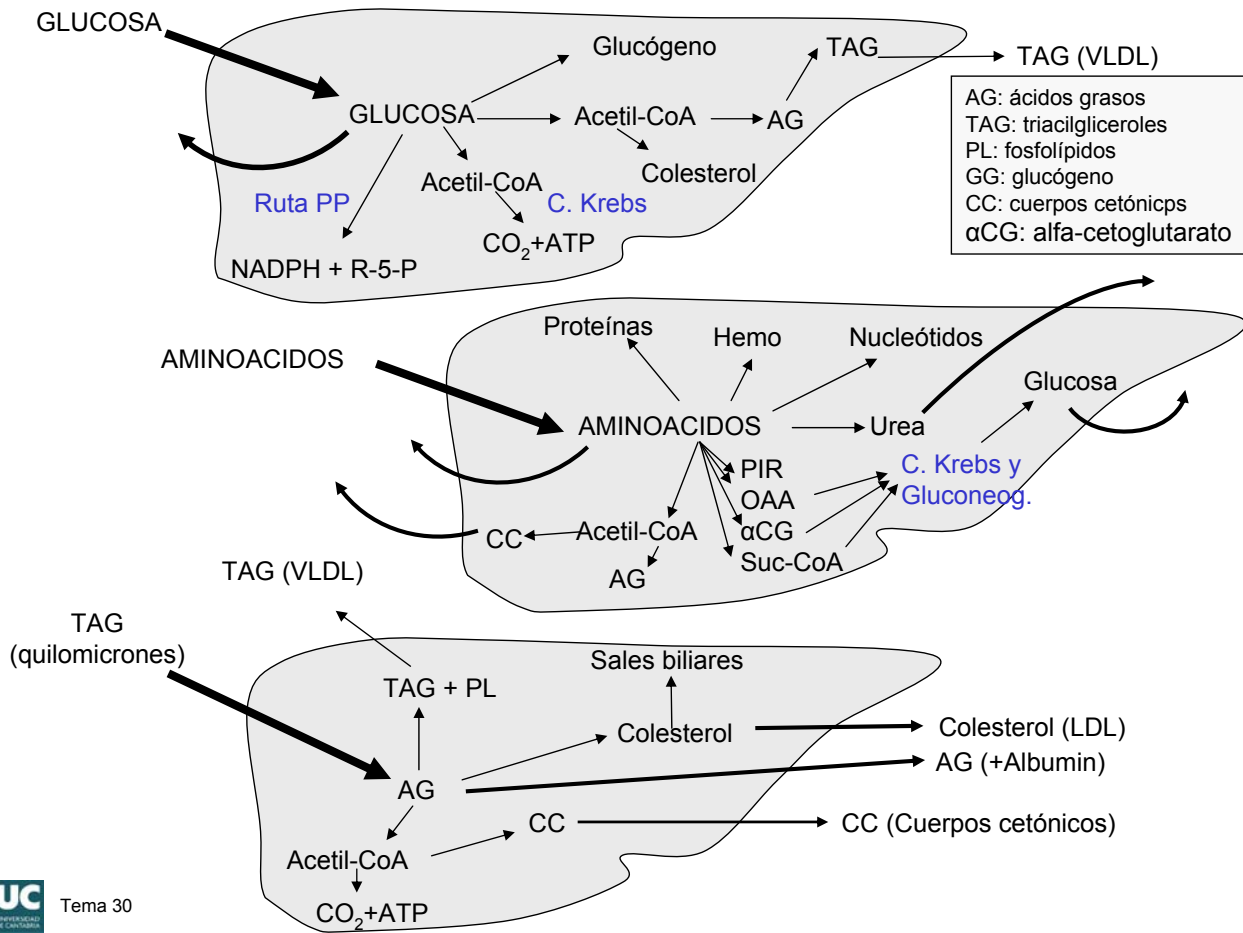
F

Tejido	Principales combustibles
Hígado	En general no utiliza glucosa como combustible (Glucoquinasa, GLUT2) Utiliza preferentemente ácidos grasos (AG) y alfa-cetoácidos No utiliza cuerpos cetónicos (CC) Principal sitio de síntesis de AG, triacilgliceroles (TAG) y CC
Tejido adip.	Utiliza AG como combustible Recoge AG (sintetizados en hígado) para síntesis de TAG Necesita algo de glucosa para síntesis de glicerol-3-fosfato→TAG
Músculo	Utiliza glucosa (ciclo de Cori), AG y, en menor medida, CC Utiliza alfa-cetoácidos de AA producto de la degradación de proteínas. (Ciclo Glucosa-Alanina). Hace glucogenolisis pero no exprta glucosa
Cerebro	Utiliza preferentemente glucosa, que oxida completamente a CO ₂ . No sintetiza ni usa glucógeno En caso de ausencia de glucosa se adapta con el tiempo a utilizar CC No puede usar AG como combustible (barrera hemato-encefálica)
Riñón	Utiliza glucosa, AG y CC. Consumo bastante energía en la reabsorción de nutrientes de la orina. Activo en gluconeogénesis en caso de ayunas
Intestino	El intestino delgado usa preferentemente glutamina como combustible y los colonocitos también usan AG de cadena corta producidos por la flora bacteriana
Eritrocitos	Solamente utilizan glucosa como fuente de energía y sólo hacen glucolisis anaerobia



Tema 30

2



La glucosa es el combustible metabólico más importante PERO un exceso de glucemia es tóxica →

La glucemia se mantiene en estrechos límites:

80-120 mg/dl = 4.4 – 6.6 mM en ayunas (ayuno postpandrial)

En personas alimentadas y sanas la glucemia mantiene constante mediante:

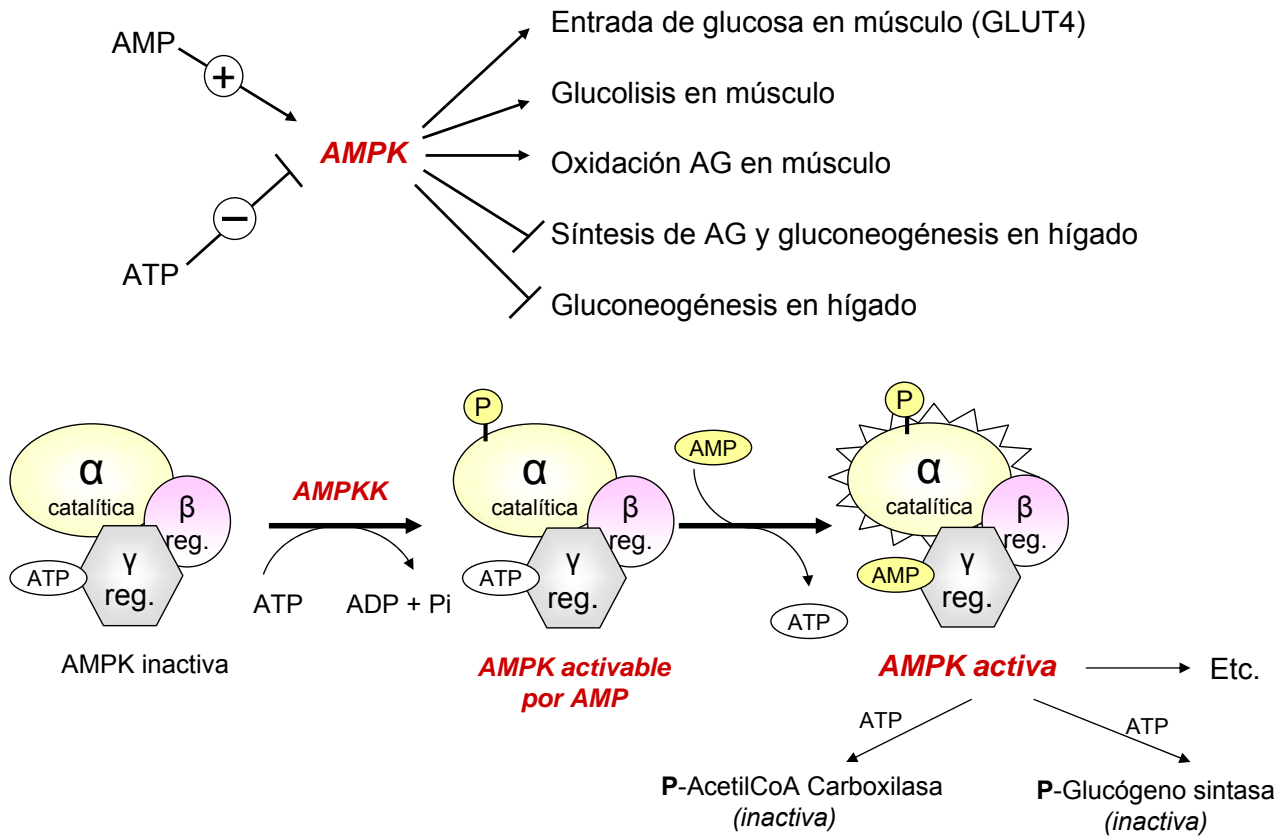
1. La hidrólisis del glucógeno y la liberación de glucosa por el hígado
2. La liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo y el cambio de combustible de glucosa a ácidos grasos por parte del músculo e hígado

.....lo que se consigue a través de estos mecanismos bioquímicos:

1. Regulación de la expresión (niveles) de enzimas y transportadores
2. Efectos alostéricos y modificación covalente de enzimas que modifican su actividad
3. Distintas afinidades o Km de enzimas y transportadores

La mayoría de estos efectos mantenedores de la glucemia se deben **A LA RELACION INSULINA/GLUCAGON** en la sangre y a la actividad de la AMPK en la célula

AMP Quinasa (AMPK): sensor de la carga energética en la célula

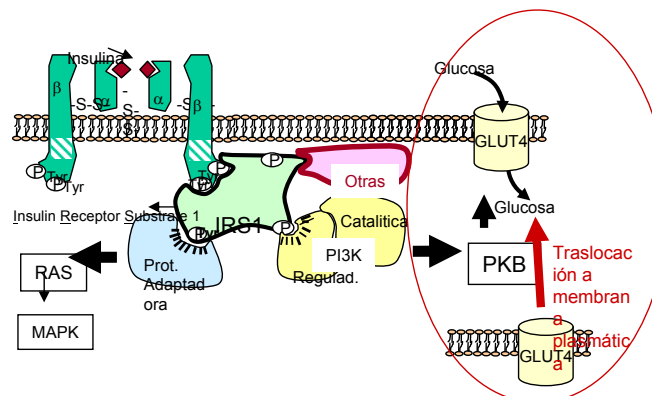


Transportadores de glucosa

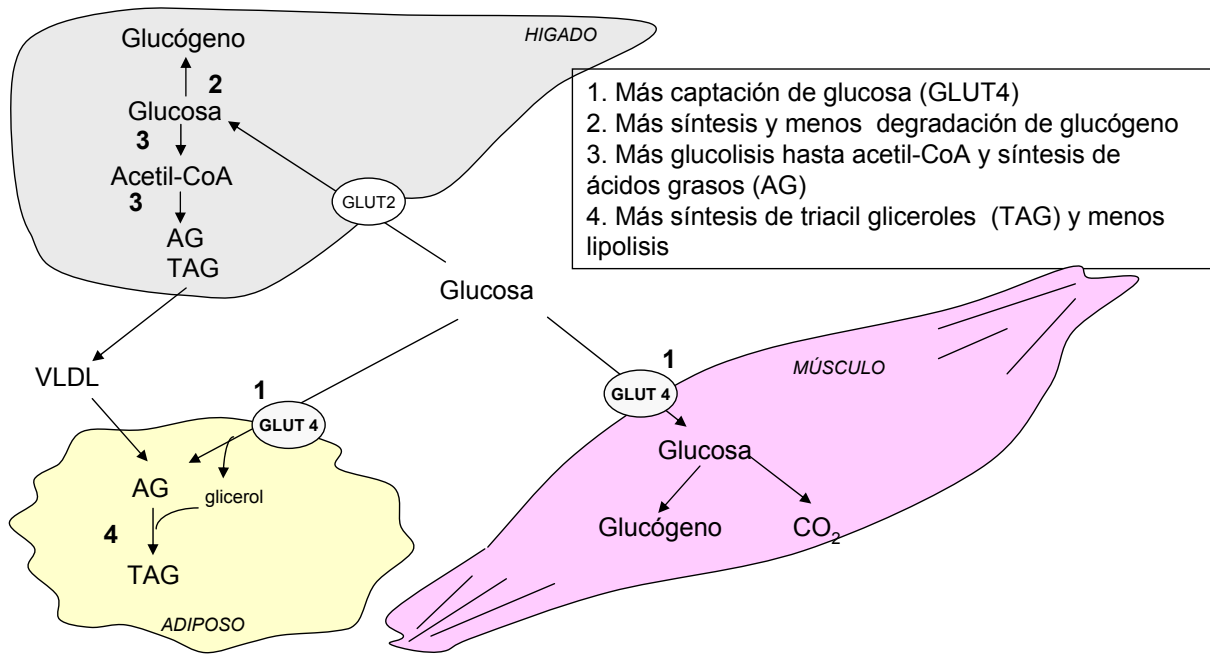
Nombre	Distribución	Km (mM)	Propiedades
GLUT1	Todos los tejidos	1	Transporte basal de glucosa
GLUT2	Hígado y células β páncreas	15-20	Baja afinidad (nunca saturado: recoge el exceso de glucosa)
GLUT3	Cerebro, condrocitos	1	Alta afinidad (siempre saturado)
GLUT4	Músculo y tejido adiposo	5	Km similar a la glucemia normal. Activable por insulina
GLUT5	Intestino delgado, hígado.		Co-transportador/ Na^{2+} : absorción de glucosa y fructosa

Recordatorio Tema 16

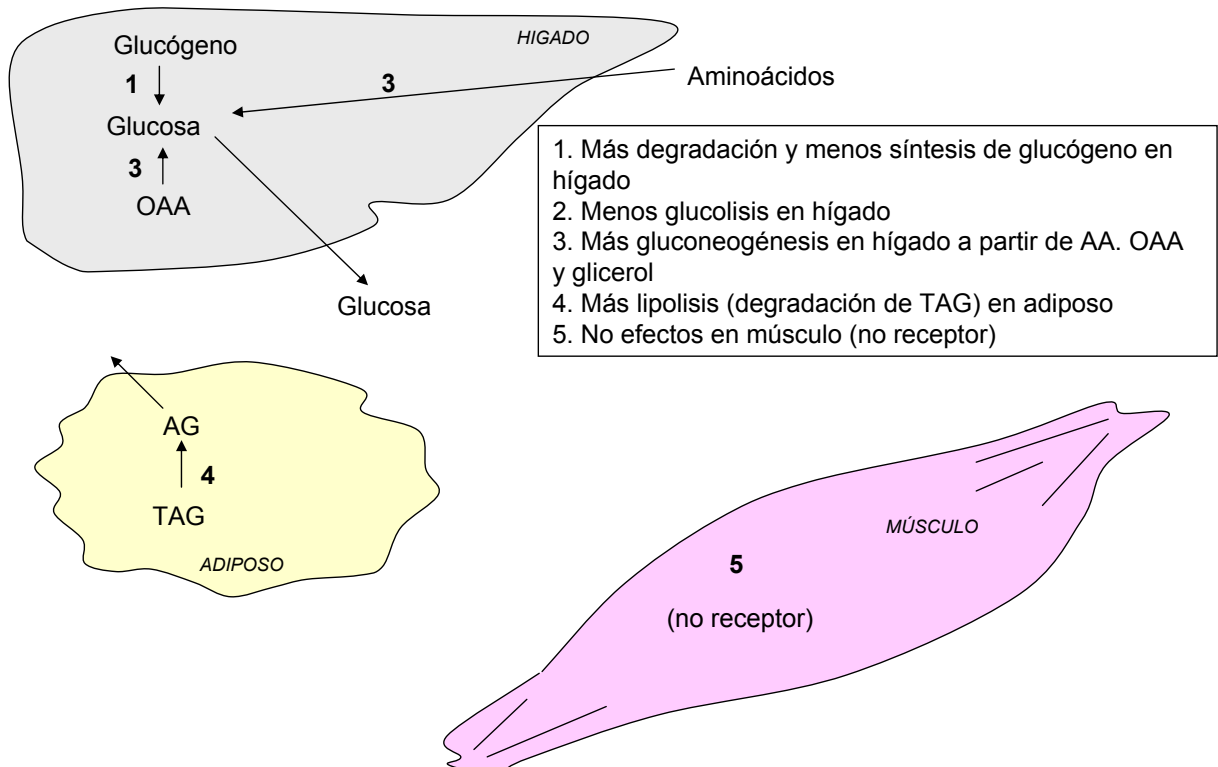
(GLUT 1-4: difusión facilitada. Hay al menos 12 transportadores.)



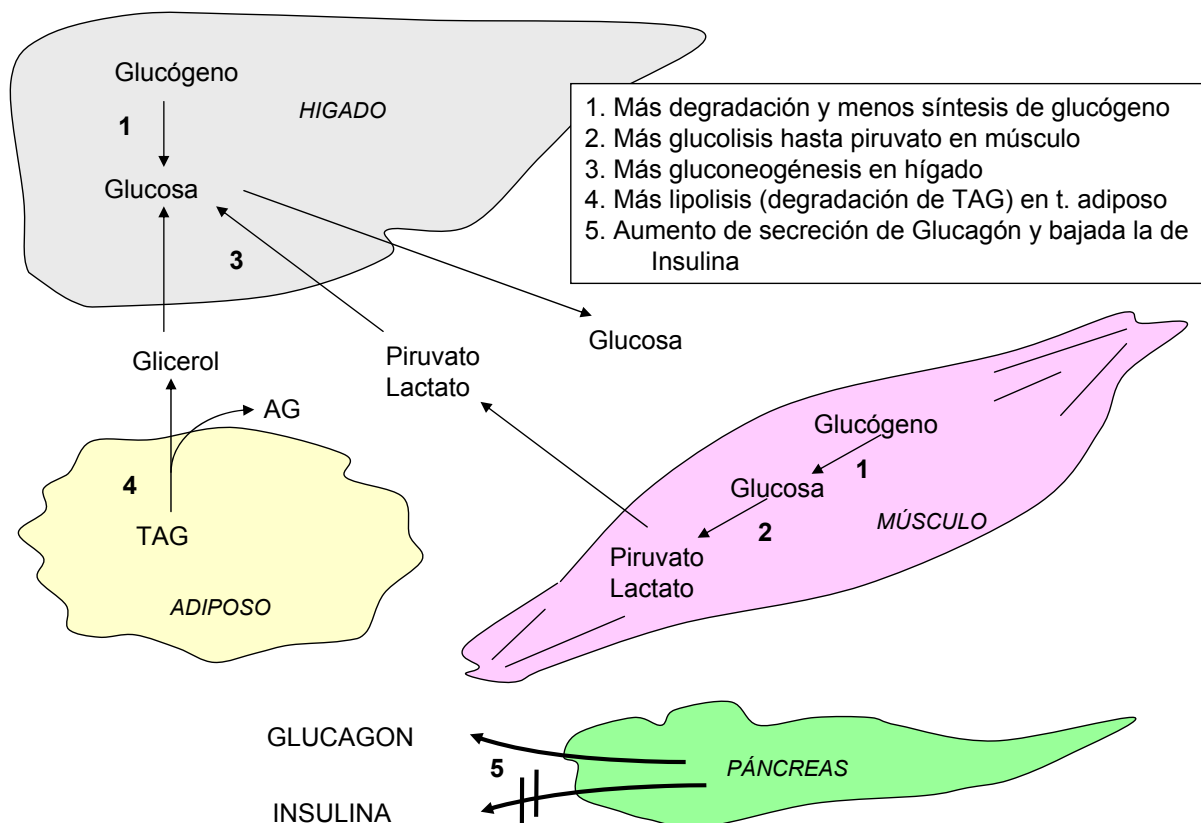
Efectos de la insulina



Efectos del glucagón



Efectos de la adrenalina



Capacidades metabólicas de los tejidos

Ruta	Higado	T. adiposo	Músculo	Cerebro	Riñón
Glucólisis a Pir	++	+	++	++	++
AcetilCoA→CO ₂	++	+	+	+	++
Glucólisis→Lact	+	+	+++ ¹	-	+
Oxidación AG	++	-	++	-	+
Síntesis CC	++	-	-	-	-
Oxidación CC	-	+	++	++ ²	+
Síntesis y degr. GG	++	-	++	-	+
Gluconeogénesis	++	-	-	-	+
Ciclo urea	++	-	-	-	-
Síntesis AG	++	+	-	-	-

CC: cuerpos cetónicos

GG: glucógeno

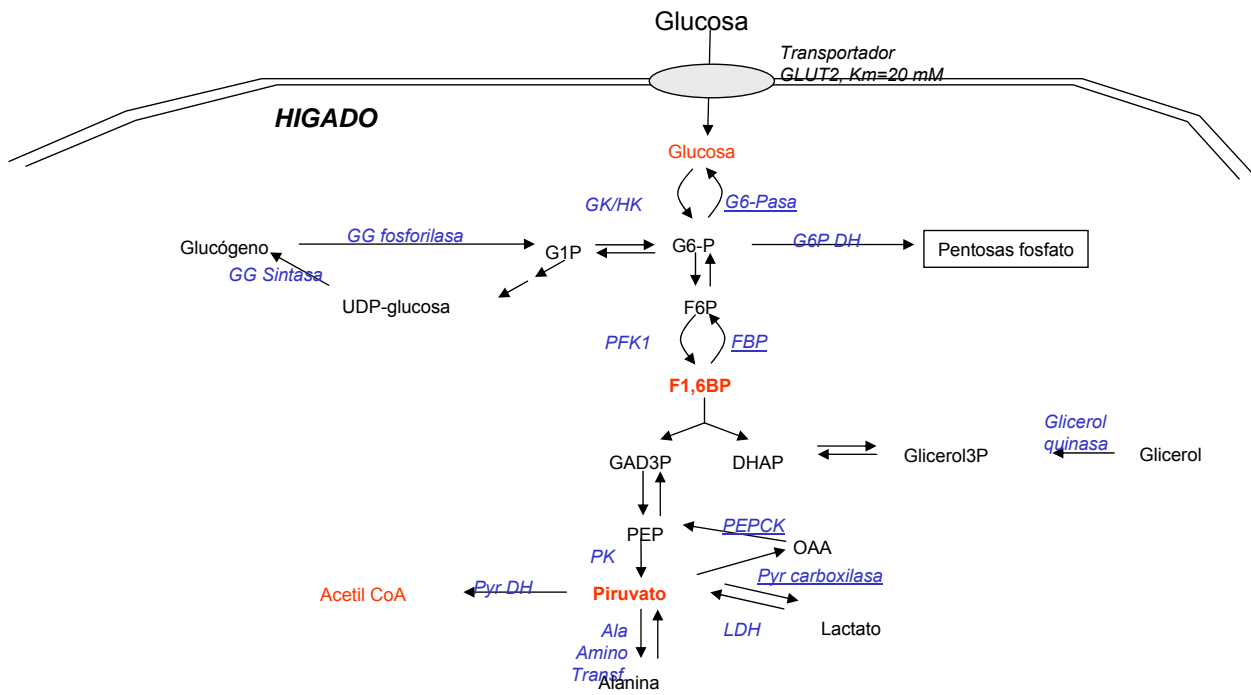
AG: ácidos grasos

¹En ejercicio

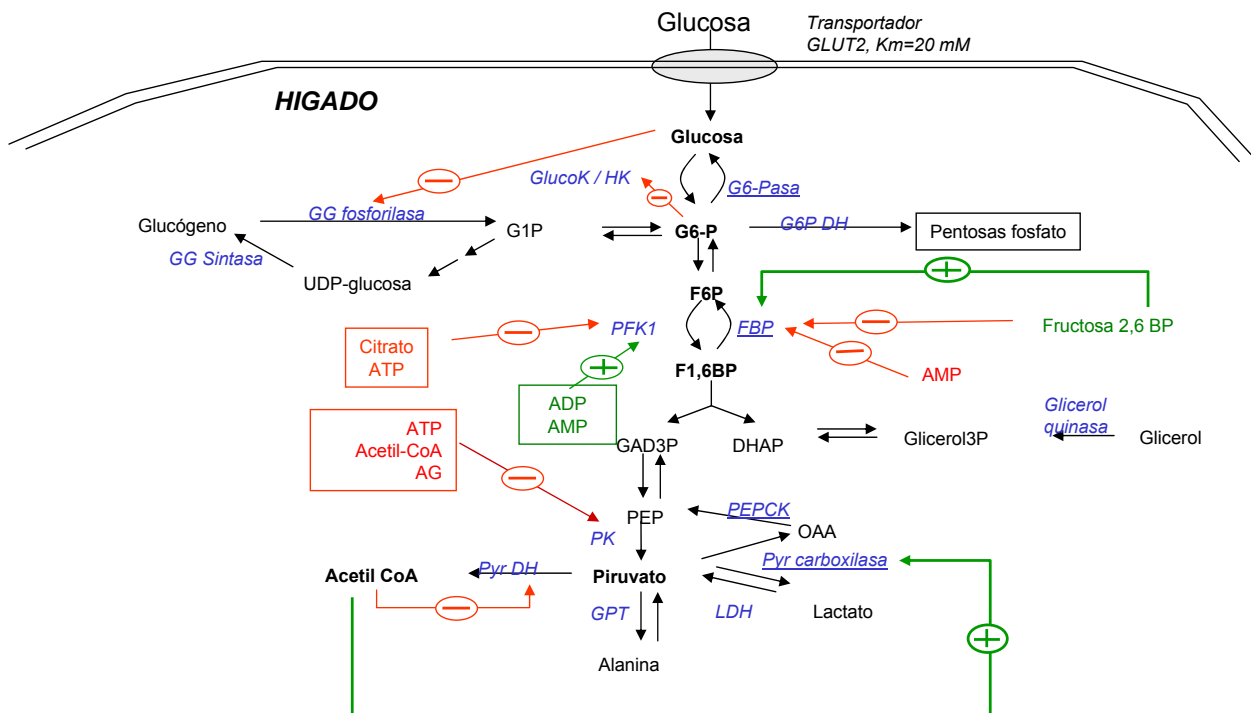
²En ayuno prolongado

Tabla 3.1.
 "Bioquímica básica de Marks. Un enfoque clínico". Smith C., Marks A.D. y Lieberman M.Ed. McGraw-Hill. Interamericana. 2006.

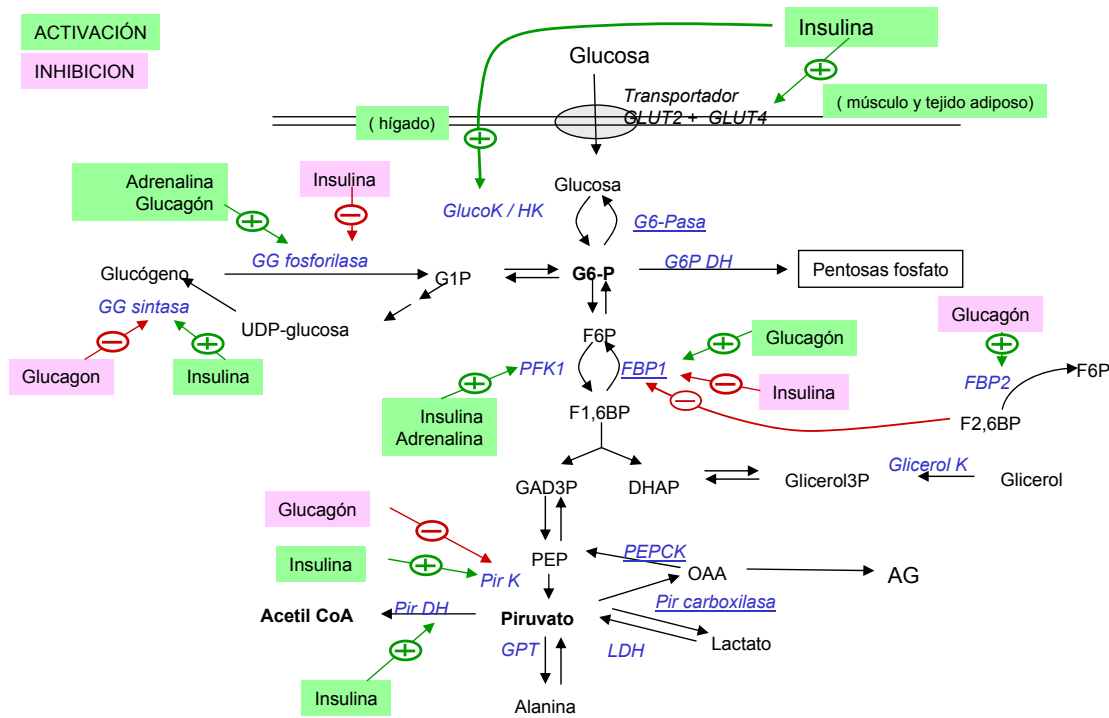
Regulación ALOSTÉRICA del metabolismo glucídico hepático



Regulación ALOSTÉRICA del metabolismo glucídico hepático



Regulación HORMONAL del metabolismo glucídico



Glucagón → cAMP → PKA → enzimas-diana
Insulina → IRS1 → PKB, Ras y otros efectores → enzimas-diana

Efectos de la INSULINA sobre el metabolismo energético

EFEECTO	ENZIMAS DIANA
↑ Entrada de glucosa (músculo)	+ Transportador glucosa GLUT4
↑ Entrada de glucosa (hígado)	+ Glucoquinasa
↑ Síntesis de glucógeno (hígado, músculo)	+ Glucógeno sintasa
↓ Degradación de glucógeno (hígado, músculo)	- Glucógeno fosforilasa
↑ Glucólisis hasta acetilCoA (hígado, músculo)	+ Fosfofructoquinasa-1 y PirDH
↑ Síntesis de ácidos grasos (hígado)	+ Acetil-CoA carboxilasa
↑ Síntesis de TAG (tejido adiposo)	+ Lipoproteína lipasa

Efectos del GLUCAGÓN sobre el metabolismo energético

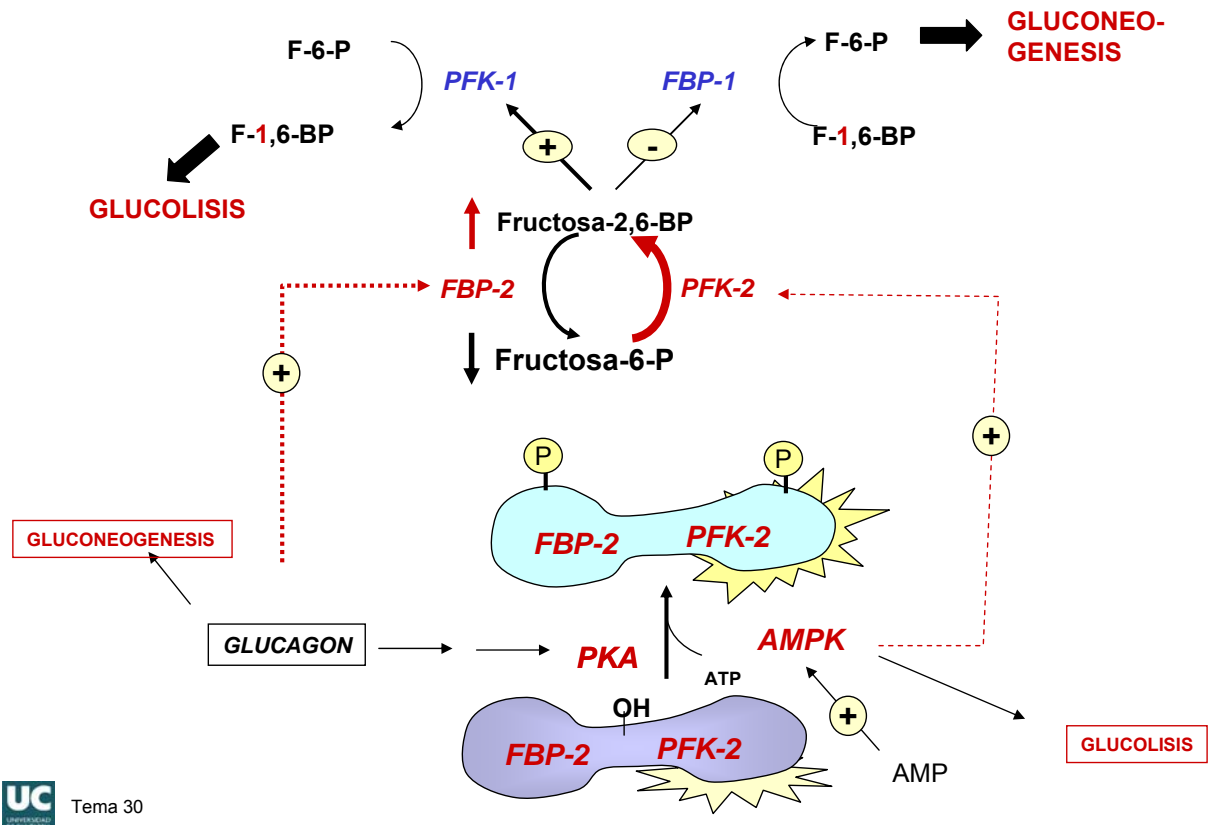
EFEECTO	ENZIMAS DIANA
↑ Degradación de glucógeno (hígado)	+ Glucógeno fosforilasa
↓ Síntesis de glucógeno (hígado)	- Glucógeno sintasa
↓ Glucólisis hasta AcetilCoA (hígado)	- Fosfofructoquinasa-1
↑ Gluconeogénesis (hígado)	+ F1,6BisPasa y Pir quinasa
↑ Degradación de TAG (tejido adiposo)	+ TAG lipasa

(no efectos en músculo pues no tiene receptores de glucagón)

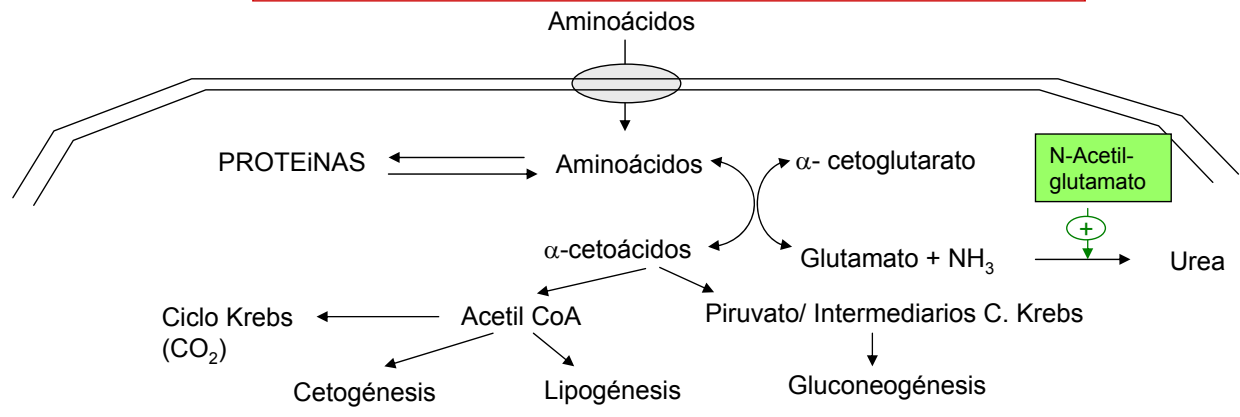
Efectos de la ADRENALINA sobre el metabolismo energético

EFEECTO	ENZIMAS DIANA
↑ Degradación de glucógeno (hígado y músculo)	+ Glucógeno fosforilasa
↓ Síntesis de glucógeno (hígado y músculo)	- Glucógeno sintasa
↑ Glucólisis hasta piruvato (músculo)	+ Fosfofructoquinasa-1
↑ Gluconeogénesis (hígado)	+ F1,6BisPasa y Pir quinasa
↑ Degradación de TAG (tejido adiposo)	+ TAG lipasa
↑ Secreción de glucagón	
↓ Secreción de insulina	

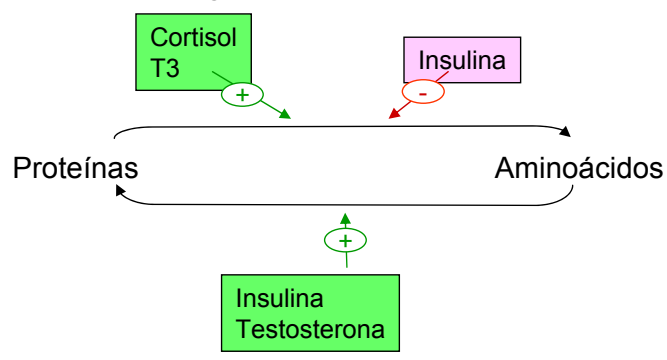
(+ Efectos fisiológicos: ↑ frecuencia cardíaca, ↑ presión sanguínea, broncodilatación)



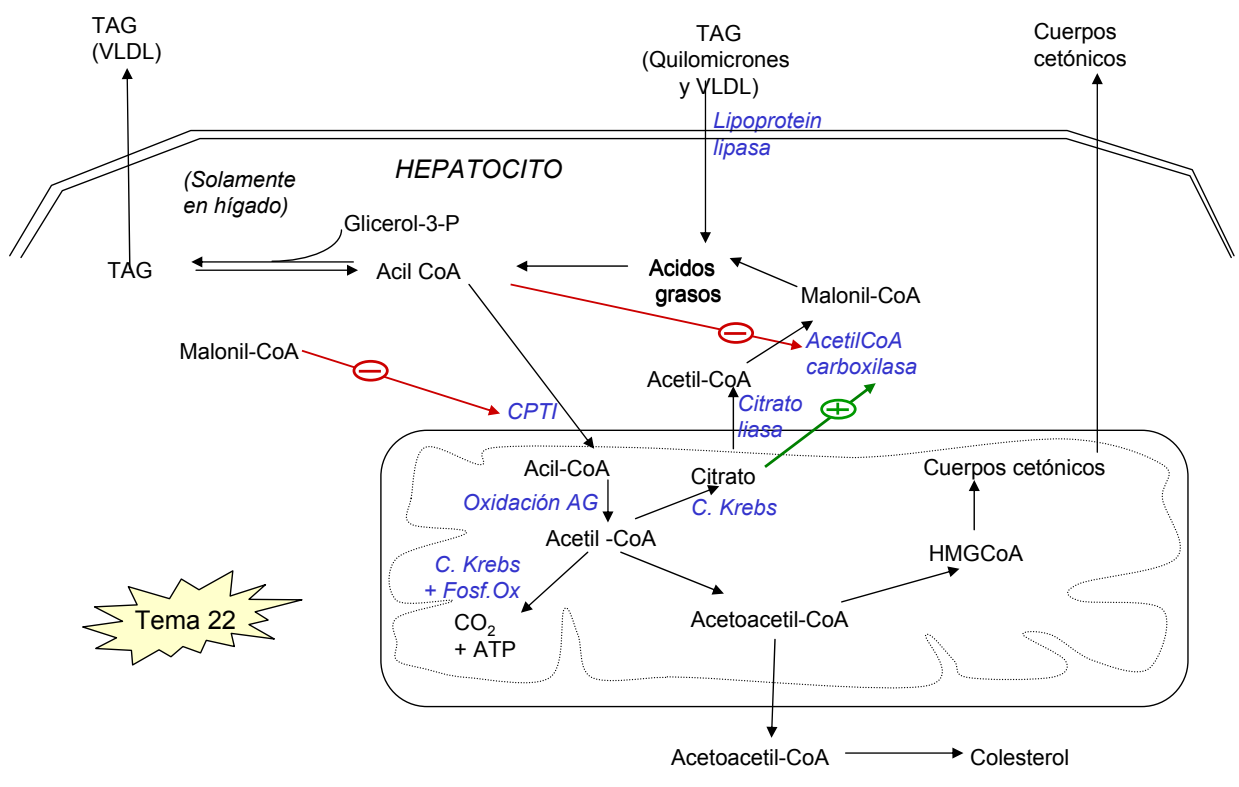
Regulación hormonal del metabolismo de aminoácidos



Regulación hormonal

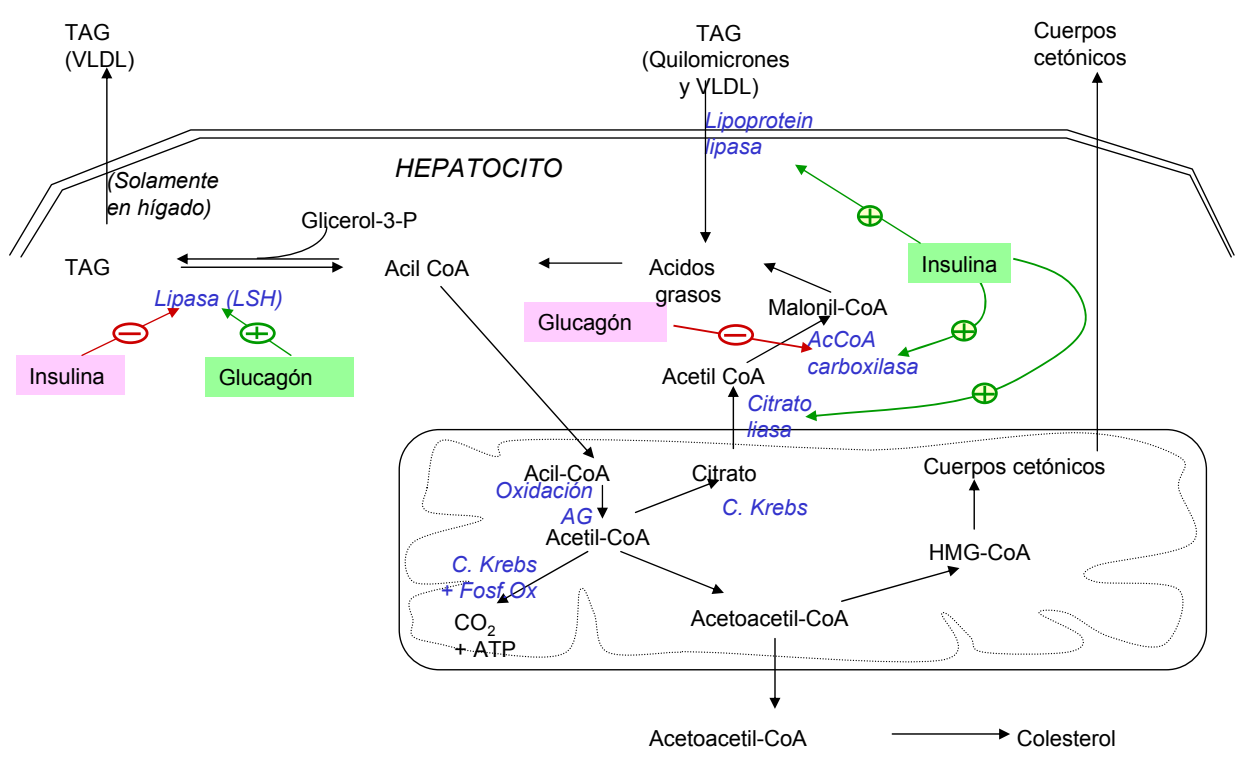


Regulación ALOSTERICA del metabolismo de AG



Tema 22

Regulación HORMONAL del metabolismo de AG



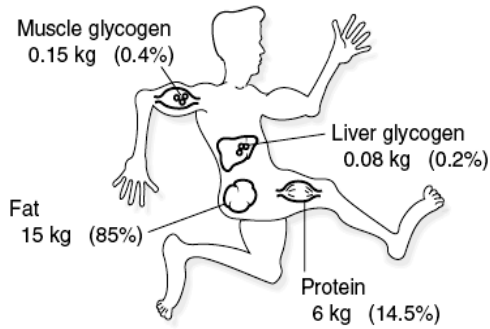
De la energía que comemos:

- 50% se pierde en forma de calor
- 5-10% se consume durante la digestión y absorción (termogénesis del postpandrio)
- 25-40% se convierte en ATP → el organismo tiene una eficiencia energética del 25-40%
- Aproximadamente el 50% de nuestro ATP total se renueva cada hora en reposo
- El cuerpo contiene 250 g de ATP, renovamos unos 120 g/hora

•La energía que necesitamos al día:

- 100 kJ = 24 Kcal /Kg peso /dia (Tasa de metabolismo basal) + 30-50% según se haga vida sedentaria o activa.
- Aproximadamente: 2500 kcal en personas activas 70 kg o 2000 kcal en personas 55 kg (1 kJ ~ 4.2 kcal)
- 2500 kcal ~ 90 Kg ATP hidrolizados

Distribución de combustibles en una persona de 70 kg tras ayuno nocturno

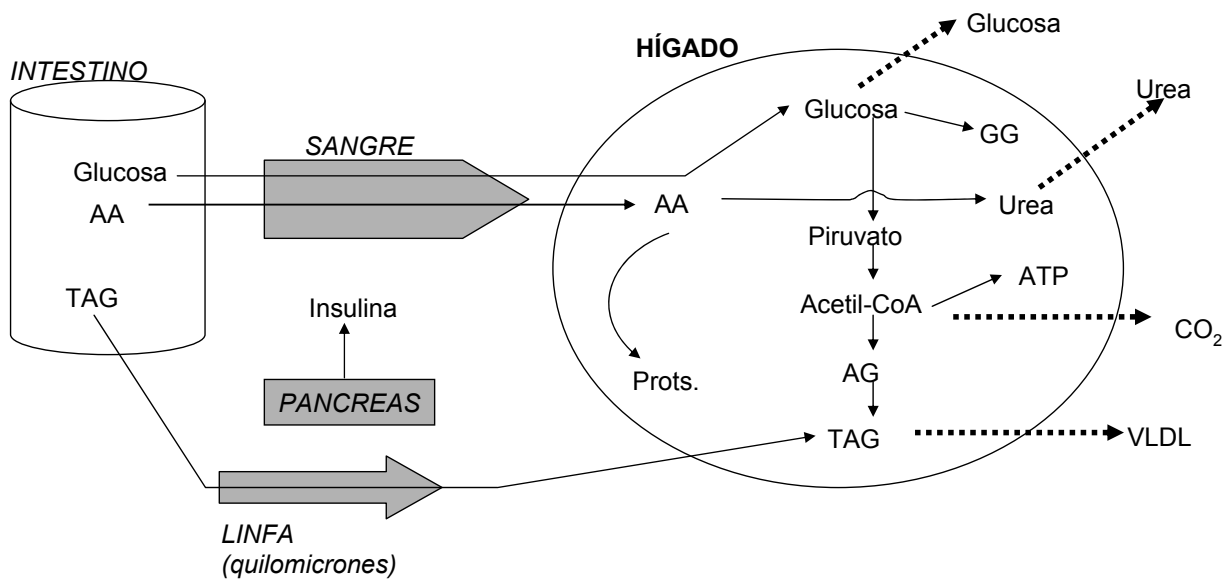


Valores calóricos

Proteína	4 kcal/g
Grasa	9 kcal/g
Glúcido	4 kcal/g
Alcohol	7 kcal/g

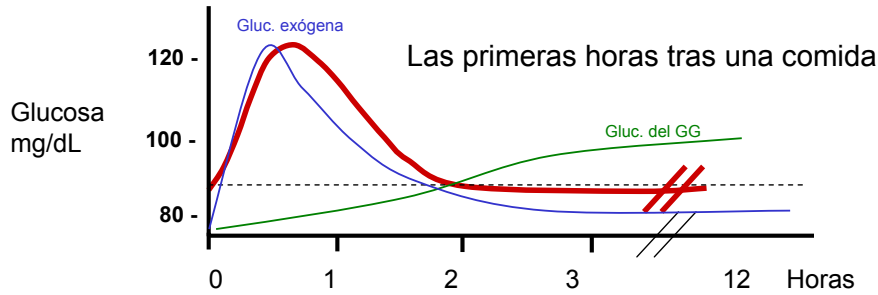
- "Bioquímica básica de Marks. Un enfoque clínico". Smith C., Marks A.D. y Lieberman M.Ed. McGraw-Hill. Interamericana. 2006.

Metabolismo hepático en alimentación



Cambios metabólicos en el ciclo alimentación-postpandrio

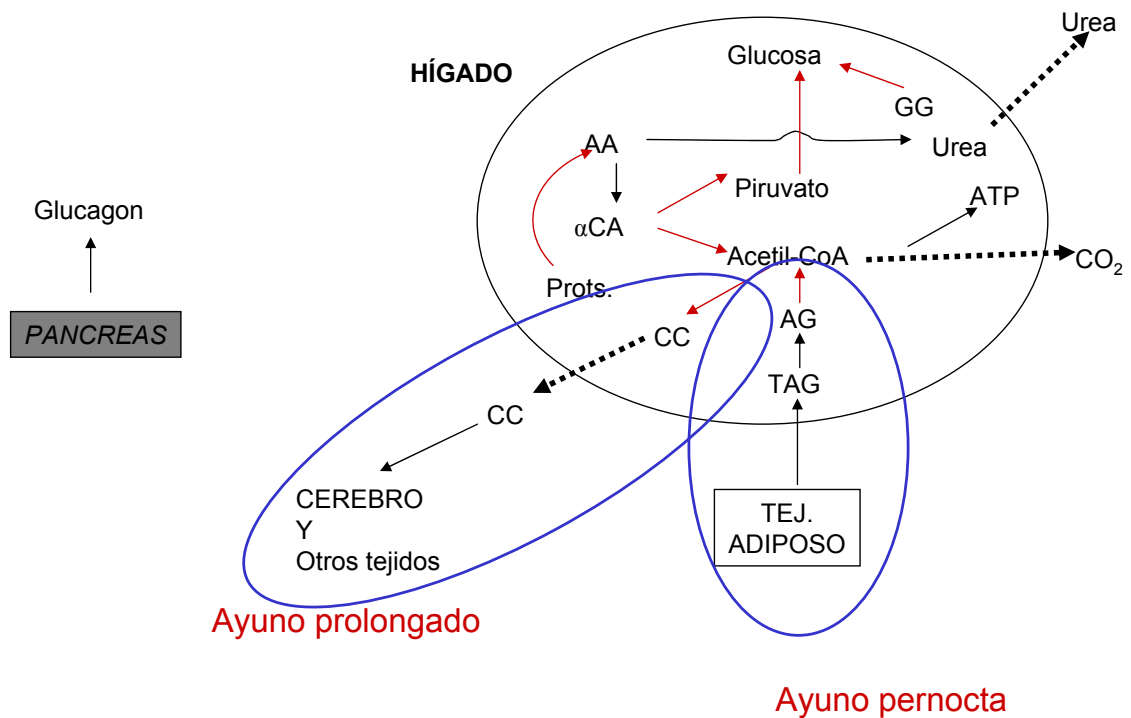
- Determinados sobre todo por la relación insulina/glucagón y cortisol
- La insulina señala "abundancia de combustible" → almacenamiento de energía en forma de glucógenos y grasas y síntesis de proteínas
- El glucagón señala "hace falta glucosa" → degradación de glucógeno y de TAG
- Principios generales: mantener la glucemia >3 mM y evitar la degradación masiva de proteína muscular → producir combustibles ≠ glucosa y adaptar los órganos a usarlos.



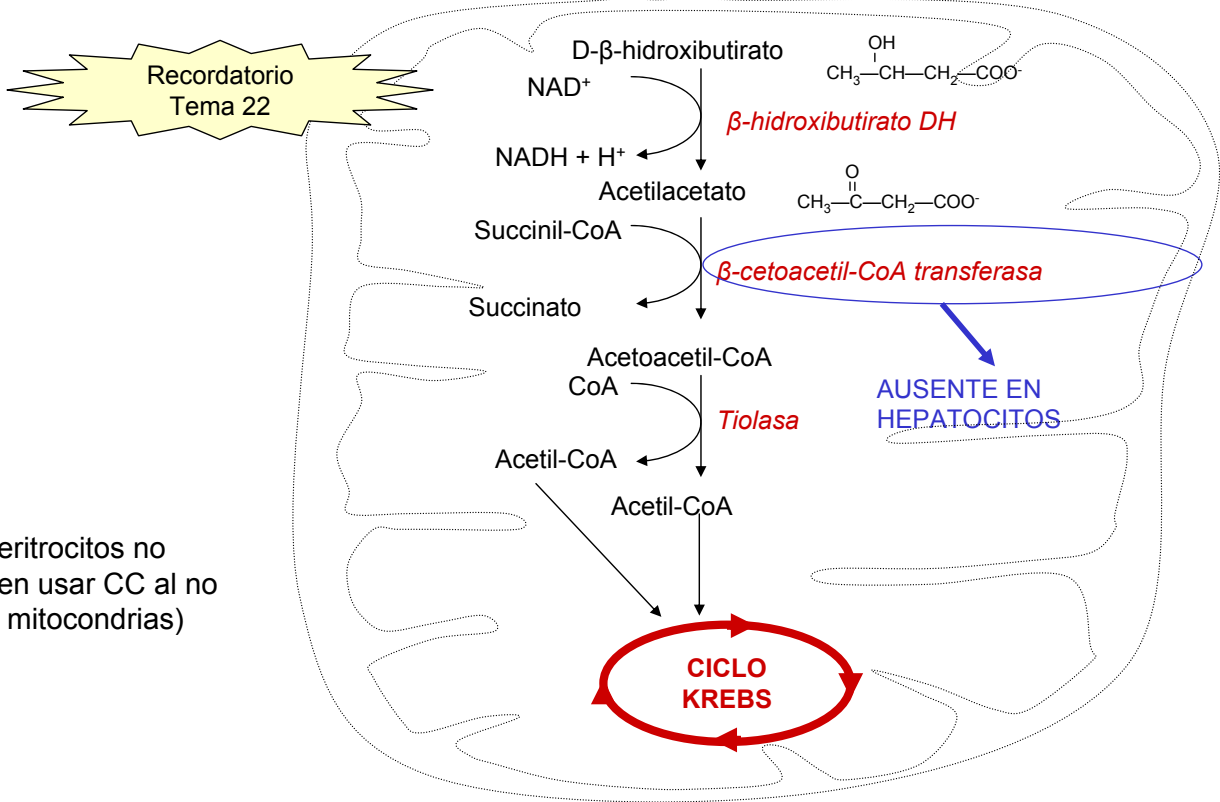
Niveles altos de Insulina
La glucosa se convierte en GG y AG

Estado basal = Estado pos-absorbcional
(Niveles de Insulina ya bajos, Glucagón empieza a subir)
El 75% de la glucosa endógena procede del GG y el 25% de gluconeogénesis (que va en aumento). La mitad de ella es absorbida por el cerebro. Ciclo de Cori activo

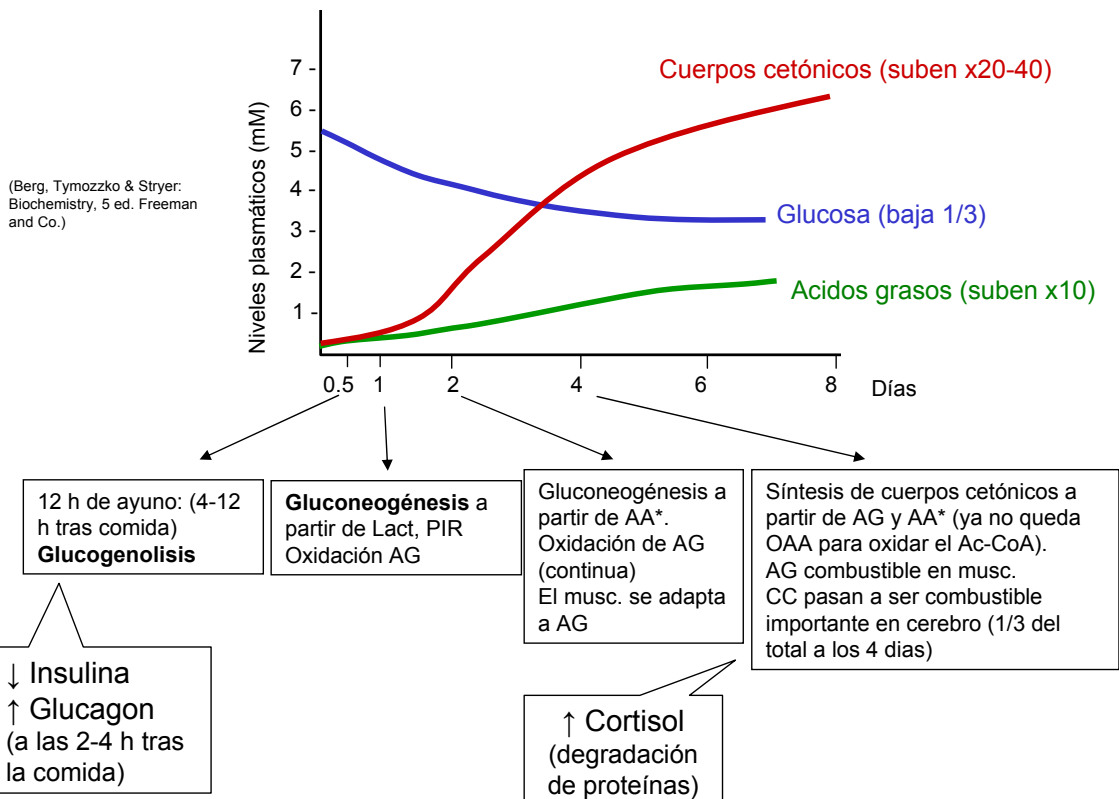
Metabolismo hepático en ayuno



Uso de los cuerpos cetónicos como combustible en tejidos extrahepáticos

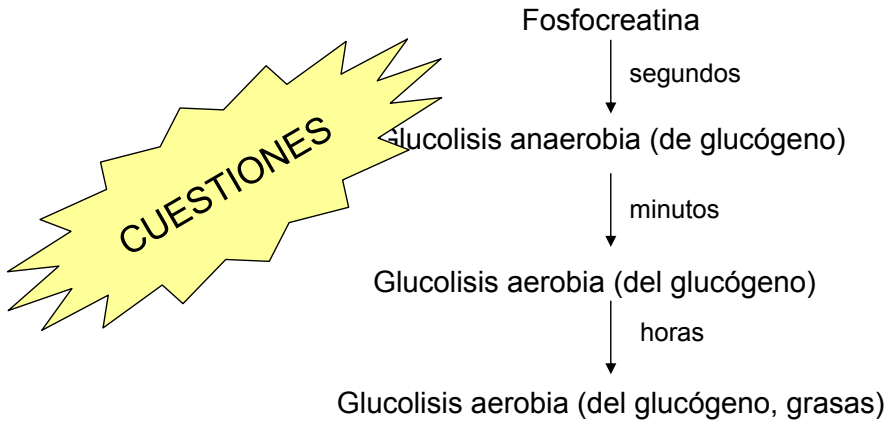


Cambios metabólicos en alimentación → inanición



Cambios metabólicos en el ejercicio

- Aproximadamente el 50% de nuestro ATP total se renueva cada hora en reposo
- El cuerpo contiene 250 g de ATP
- Un hombre de 70 kg sedentario consume al día unas 2000 kCal = 70-80 Kg ATP

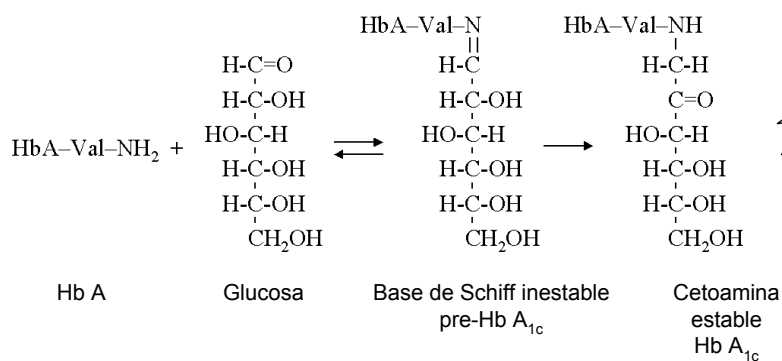


Patología del metabolismo energético: Diabetes

Diabetes:

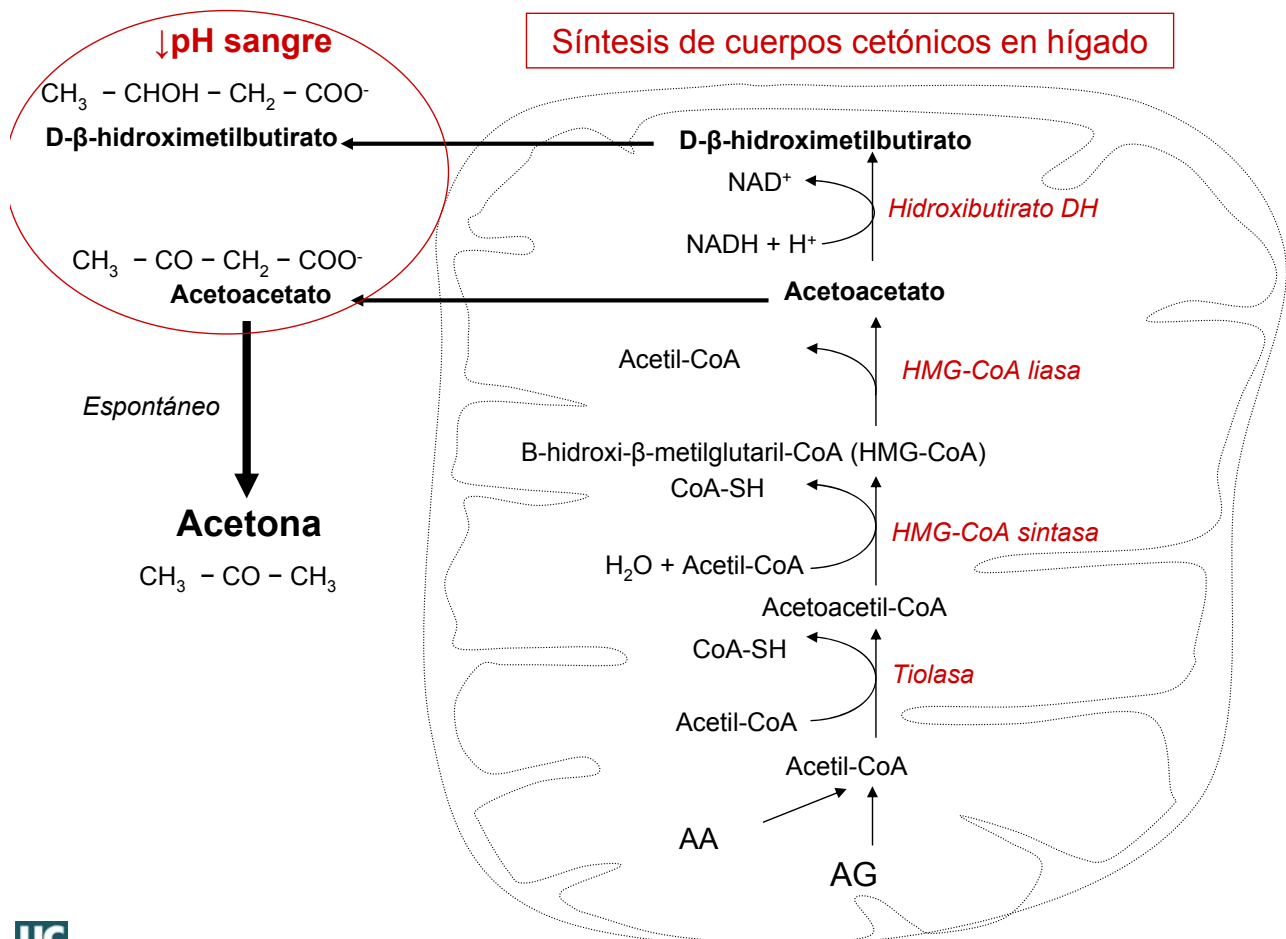
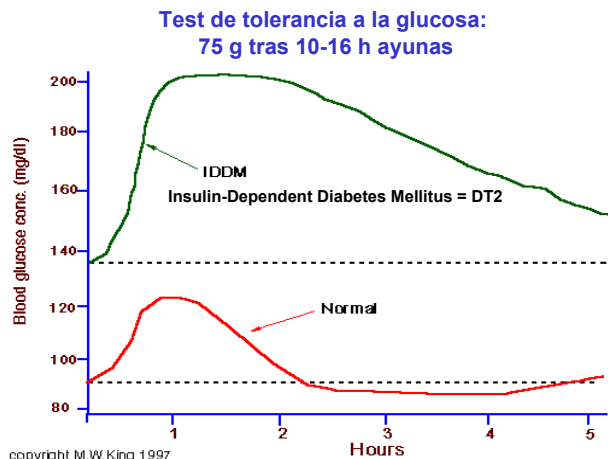
¡Demasiada glucosa es tóxica!

- Hiperglucemia continuada → neuropatías, retinopatías, nefropatías
- Glucosilación y N-acetil-glucosilación de proteínas (¡PRACTICAS!)
- Producción de sorbitol
- Producción de ROS



1. Diabetes Tipo I

- Dependiente de insulina, juvenil
- 10-20% de las diabetes, 1/3000
- No producción de insulina por destrucción autoinmune de células Beta
- Hay factores genéticos (50% de gemelos idénticos)
- Hiperglucemia y glucosuria, poliuria, polidipsia
- Test de tolerancia a la glucosa
- Elevada síntesis de C. cetónicos en hígado a partir de AG y AA → Acetil-CoA que no puede quemarse en C. Krebs → cetoacidosis a pesar de la hiperglucemia y acetona en orina y aliento
- Retinopatía, nefropatía, neuropatía (complicaciones microvasculares)



2. Diabetes Tipo II

- No dependiente de insulina, adultos y ancianos
- 80-90% de las diabetes
- Producción limitada de Insulina y/o falta de respuesta a la insulina por los tejidos
- Aumento de morbilidad del 100% en últimos 20 años
- Factores genéticos más importantes que en tipo I. Se han descubierto alelos que confieren susceptibilidad

Diabetes	Tipo 1	Tipo 2
Síntomas	Poliuria, polidipsia	Igual pero menos severo
Edad:	Jovenes (<25 a)	>35 a
Factores autoinmunes:	Si	No
Cetosis	Frecuente	Rara
Obesidad	Rara	Frecuente
Factores genéticos de riesgo	Existen (50% gemelos)	Más importantes (100% gemelos)

3. Obesidad

Indice de Masa Corporal (IMC, BMI) = Kg peso / (m altura)²

<18 Malnutrición

- 20-25: Ideal
- 26-30 Sobrepeso
- >30 Obesidad

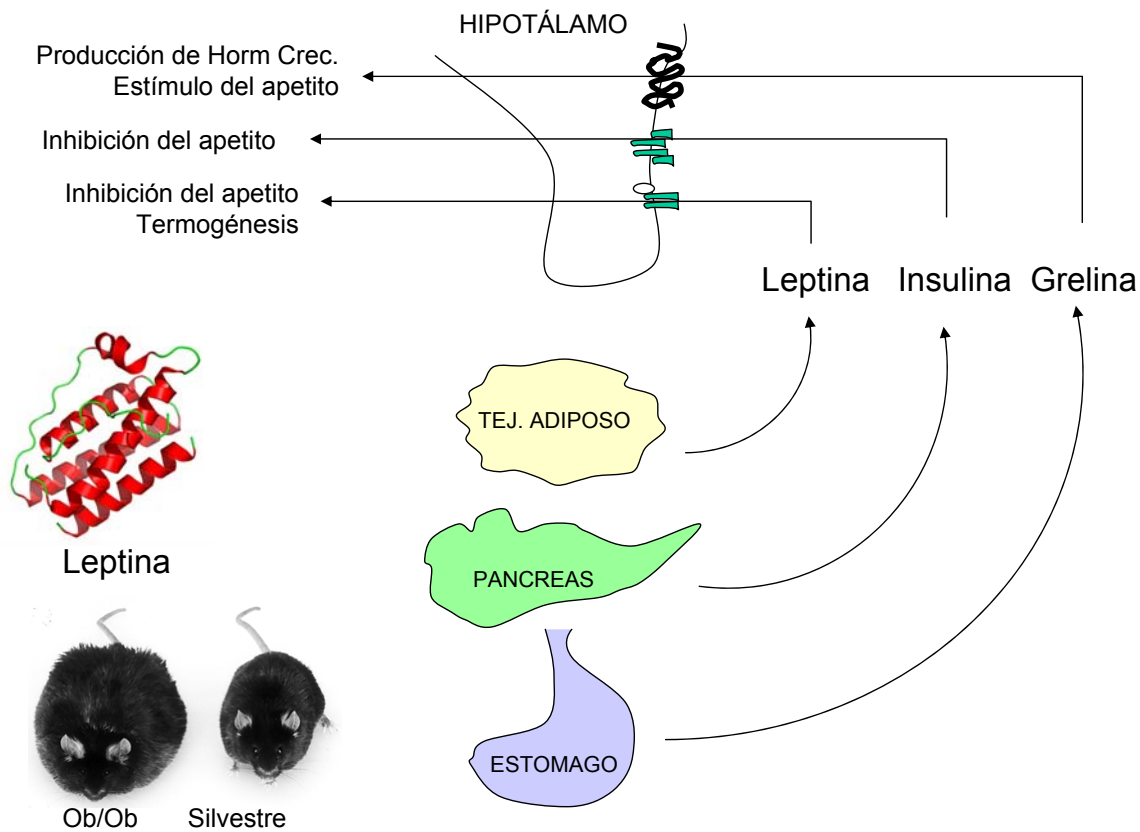
- 20-30% de la población en países industrializados
- 50% adultos sobrepeso
- Frecuentemente acompañada con cierto grado de resistencia a la insulina

Algunos contenidos calóricos (kcal por 100 g o 100 ml)

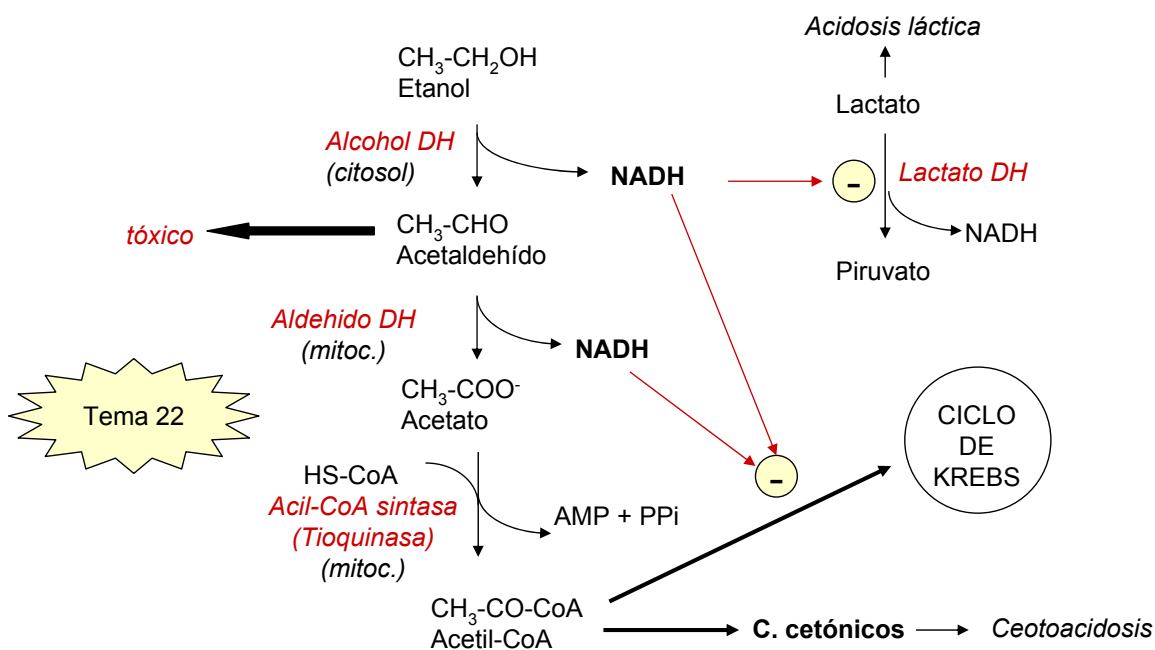
Colacao	360	Mermelada	200
Kellogs	350	Pan Bimbo	230 (90/ rebanada)
Leche entera	75	Leche desn Omega3	53
Yogurt entero	110	Yogur desnatado	85
Azúcar	400	Harina (pan)	250
Mantequilla	700	Margarina	600
Mayonesa	700	Aceite oliva virgen	850
Huevos	162	Pasta	350
Pescados	100-160	Carnes	150-250
Queso	200-300	Jamón	380
Verduras	~30	Legumbres	~350
Arroz	350	Frutas (excepto plátano)	40-60
Patatas fritas	540	Frutos secos	500-600
Cerveza	50	CocaCola, Fanta	50 (160/lata)
Vino	70	Coñac	250

No hace falta aprenderlo

Regulación hormonal del apetito



4. Alcoholismo



Etanol → Exceso de NADH → inhibición de gluconeogénesis y de oxidación de AG

Rendimiento energético del etanol: 7 kcal/g

5. Inanición

- Inanición o marasmo: déficit de glúcidos y de proteínas
- No hay grasa subcutánea ni hígado graso
- Muerte cuando el IMC ~13 en hombres y 11 en mujeres (pérdida del 30-50% proteína y 70-90% grasa)
- Se puede saber si hay pérdida de masa muscular por los niveles de creatinina en orina, normalizados por la talla: el índice creatinina-talla
- Anorexia
- Caquexia por cáncer: causas no bien aclaradas. El tumor produce factores que aceleran degradación de proteína



Kwashiorkor

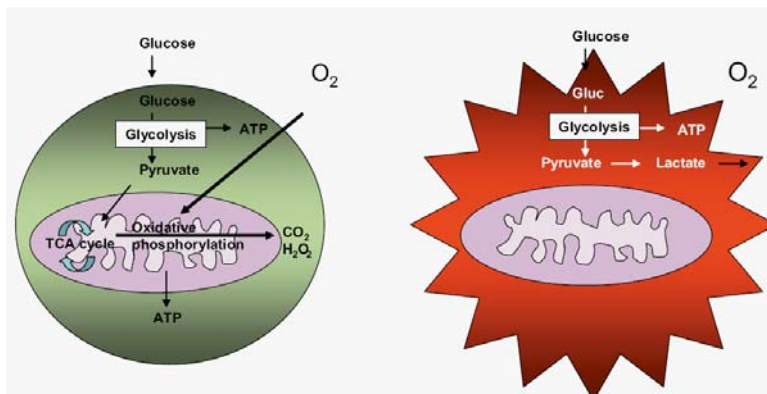
- Enfermedad generada por una dieta con aporte normal de calorías pero pobre en proteínas:
- Síntomas:
 - Retraso en el crecimiento, pérdida de la masa muscular y de peso, inflamación generalizada (edema), disminución de la inmunidad, dermatitis y cambios de pigmentación en la piel, debilitamiento del cabello, bajo coef. de inteligencia

Recordatorio
Tema 25

The RDA for protein is approximately 0.8 g high-quality protein per kilogram of ideal body weight, or approximately 60 g/day for men and 50 g/day for women¹.

6. Cancer

- Glucólisis anaerobia más activa, mayor producción de lactato
- Mayor consumo de glucosa en células tumorales (efecto Warburg)
- Es la base de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para diagnóstico radiológico de tumores
- Causas poco claras, pero:
 - 1) Las células de tumores sólidos tiene acceso limitado al oxígeno
 - 2) Algunos oncogenes inducen genes de las enzimas glucolíticas;
 - 3) Algunos oncogenes y factores mitogénicos activan PKB → traslocación de GLUT4
 - 4) La disfunción mitocondrial se asocia a protección frente a la apoptosis



Célula normal

Célula tumoral

(Mérida and Avila-Flores. *Cin Transl Oncol.* 8:711, 2006)



Otto Warburg (1883-1970)
P. Nobel de Medicina, 1931
"for his discovery of the nature and mode of action of the respiratory enzyme"